UEBER

SARKOMMETASTASEN

IN DER LUNGE.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FACULTÄT
DER
KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
IN DER
MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

KARL MAYR
AUS WÜRZBURG.

WÜRZBURG.
DRUCK DER STAHEL'SCHEN K. HOFBUCHDRUCKEREI.
1895.

REFERENT:
HERR HOFRAT PROF. Dr. v. RINDFLEISCH.

Meinen lieben Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Als die pathologische Anatomie begann, sich bestimmte Anschauungen über das Entstehen und Verbreiten fremdartiger Tumoren in normalem Gewebe zu bilden, fasste man noch keineswegs den Begriff Metastasen im Bezug auf Geschwülste im heutigen Sinn auf, weil die zu Grunde liegenden Thatsachen aus Mangel an Beobachtung einfach nicht erkannt wurden. Erst nachdem sich das multiple Vorkommen von Geschwülsten in inneren Organen als eine nichts weniger denn seltene Erscheinung herausgestellt hatte, drängte sich auch der Gedanke auf, dass diese vielfachen analogen Einzelerkrankungen nicht als selbstständige, zufällig nebeneinander bestehende Erscheinungen aufgefasst werden dürften, sondern dass eine gemeinsam zu Grunde liegende Ursache — eine primäre Geschwulst — anzunehmen sei. So bezeichnete man sie als Metastasen und verstand darunter krankhafte von einem primär erkrankten Körperteil auf andere secundär übertragene Veränderungen. Es handelte sich nun darum, dieses zu Grunde liegende Moment, aus dem die Metastasen hervorgehen, aufzufinden. Und hiebei traten sich sofort verschiedene Ansichten scharf gesondert gegenüber.

Die humoralpathologische Schule nahm als grundlegendes Moment an eine primäre Dyscrasie des Blutes, d. h. eine bleibende, von äusseren Einwirkungen unabhängige Veränderung der Blutbeschaffenheit, in Folge deren das Blut die Eigenschaft erhalte, an dieser oder jener Stelle Ablagerungen zu bilden, aus denen sich die Geschwulst etwa fermentartig entwickle. Als Hauptbeweis hiefür führte man die Thatsache an, dass nach Exstirpation von Geschwülsten dennoch in inneren Organen analoge Tumoren auftraten und schloss daraus, dass die Ursache der Geschwulstbildung fortbestehe und nirgends anders als im Blüt zu suchen sei. Diese Anschauung gipfelte sich in der Theorie des englischen Pathologen *John Simson*, der (Virchow, Onkologie I, pag. 45) alle primär und secundär auftretenden Geschwülste als Sekretionsorgane oder Drüsen ansah, mit der Bestimmung, aus den Säften die schädlichen Stoffe anzusaugen, und so das circulierende Blut zu reinigen.

Dem trat entgegen die Cellularpathologie. *Virchow* legte klar, dass es durch kein Mittel mikroskopischer oder chemischer Weise gelang, eine im Blut selbst liegende Ursache des Prozesses nachzuweisen. Was das wiederholte Eintreten eines Recidivs nach Exstirpation der primären Geschwulst betraf, so zeigte und bewies er, dass in diesen Fällen die Geschwulst unvollständig entfernt worden war, so dass in ihrer Umgebung noch Keime zurückblieben, durch deren Weiterwachstum das neue Recidiv entstand.

Gegen die Annahme einer primären Dyscrasie sprach endlich noch der Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit

einer Geschwulst und ihrer Generalisation: Gefässarme, harte Neubildungen zeigten sich ja viel weniger geneigt, multipel aufzutreten, während weiche, saftreiche Tumoren diese Tendenz in grossem Masse aufwiesen, ein Verhältnis, welches vollständig unverständlich wäre bei einem im Blute von vornherein vorhandenen Reiz zur Geschwulstbildung.

Konnte man endlich gar das Weiterschreiten der Geschwulst von dem zuerst aufgetretenen Tumor verfolgen, so steigerte sich die Wahrscheinlichkeit zur Sicherheit, dass die zuerst auftretende Geschwulst ein normal primäres Uebel sei, begründet in der einem Gewebe und dessen Zellen innewohnenden Neigung, sich unter dem Einfluss der anatomischen und physiologischen Beziehungen des Organes oder Gewebes in specifisch patholischer Richtung zu entwickeln, oder mit anderen Worten, wie *v. Rindfleisch* sagt, begründet durch einen örtlich degenerativen Wachstumsexcess.

Ferner musste dann ohne Weiteres klar erscheinen, dass die primäre Geschwulst der Herd ist, von dem aus durch Verschleppung die secundären Erkrankungen hervorgehen

Nachdem man sich einmal hierüber klar geworden war, stellten sich der Wissenschaft sofort zwei neue Aufgaben entgegen, nämlich einerseits zu forschen nach den Trägern und andrerseits nach den Bahnen, auf denen die Verschleppung geschah. Was Ersteres betraf, so lagen zwei Möglichkeiten vor: Es konnten dies entweder Flüssigkeiten mit katalytischer Kraft oder Zellen sein. *Virchow* entschied sich leb-

haft für Ersteres. Er sagt selbst: „Die Anregung zu analoger Erkrankung der Nachbarorgane kann wohl nur gedacht werden durch Vermittlung von Säften, die im Mutterknoten erzeugt auf dem Wege der Imbibition in die Nachbarorgane eindringen, und dort neue Störungen veranlassen.“ Nachdem sich aber bald gegen diese Annahme gewichtige Gründe erhoben, nachdem vor Allem das disseminirte, herdweise Auftreten der Metastasen mehr auf eine handgreifliche, an gewissen Orten Widerstand findende und sich festsetzende Ursache hinwies, während inficierende Säfte mehr diffuse Erkrankungen verlangt hätten, nachdem überhaupt das Auftreten der Tochterknoten gar nicht in der Richtung des Saftstromes erfolgte, sondern nach allen Richtungen, vorwärts und rückwärts, verliess man obengenannte Theorie und dachte an ein anderes Contagium: die Zellen.

Ein Hauptmoment zur Entscheidung musste natürlich der direkte Nachweis der Fortschleppung von Geschwulstzellen aus der primären Geschwulst nach den metastatischen Herden und ihrer Festsetzung daselbst liefern. Und auch dies gelang der Wissenschaft im Verlauf der darauffolgenden Jahre.

Was nun die Bahn betraf, auf welcher die Träger der Geschwulstkeime weiter transportirt werden, so konnte es sich hier nur um den Transport in den Lymphbahnen und den Venen handeln, während wahrscheinlich die Geschwulst nur sehr selten in die Arterien direkt hineinwuchert.

Es wurden ja allerdings später einmal von *Zahn* (Virchow Archiv 115 pag. 71) eine Reihe Fälle von soge-

nannter Embolia paradoxa zusammengestellt, bei denen durch ein offen gebliebenes foramen ovale Geschwulstteilchen in das rechte Herz und von da durch Atrium und Ventrikel der linken Hälfte in den arteriellen Kreislauf gelangt waren, um sich hier irgendwo einzukeilen, weiterzuwuchern und so den Organismus mit einer neuen Flut verderbenbringender Geschwulstmassen zu überfallen. Doch sind solche Abweichungen nur dazu angethan, die gewöhnlichen Verhältnisse um so schärfer hervortreten zu lassen.

Was nun diese beiden Bahnen betraf, so musste sich der Modus des Eindringens im Grossen und Ganzen nur dadurch unterscheiden, dass die Lymphgefässe, die ja aus der Geschwulstmasse hervorgehen, die spezifischen Elemente der Tumoren direkt mit sich fortführen, während bei den Venen das Eindringen mittels Durchbrechung ihrer Wand infolge des örtlichen Wachstums der Geschwulst erfolgen muss.

Es wurde hiebei vielfach ein Hauptgewicht auf die Verbreitung durch die Lymphdrüsen gelegt. Aber gerade die Rolle, welche dieselben in ähnlichen Fällen übernehmen, so z. B. beim Leichengifte, wo sich das Virus häufig aufhalten oder gar abkapseln, macht die Annahme ziemlich unwahrscheinlich, dass der Uebergang in die allgemeine Säftemasse in der überwiegenden Anzahl der Fälle erst nach Passirung dieses Filterapparates stattfinden soll.

Andererseits spricht kein Grund dagegen, den venösen Kreislauf als Träger für die Geschwulstkeime anzunehmen; die Venenmündungen setzen ja dem zerstörenden Einfluss des

wuchernden Gewebes keinen grossen Widerstand entgegen, sie werden durchbrochen, das Neoplasma wuchert in das Lumen herein und der anfänglich noch starke Blutstrom reisst Teilchen um Teilchen mit sich fort, sei es an der Stelle der Diabrosis direkt oder bei Entwicklung eines Thrombus beim Einmünden des nächsten seitlichen Gefässastes.

Nachdem man sich nun hierüber klar geworden war, war auch der weitere Verlauf des Prozesses unschwer zu erklären. Die Venen führen die losgelösten Partikelchen mit sich, bis sich schliesslich das Bett des Blutstromes derart verengt, dass es die Passage der grösseren Gebilde nicht mehr gestattet. Dieselben werden eingekeilt, und nun sind alle Momente der Erscheinung beisammen, die man unter dem Namen Embolie begreift.

Theoretisch wurde hiedurch das Auftreten von Metastasen am häufigsten in Leber und Lunge gefordert, da ja beide Organe fast den ganzen venösen Blutstrom direkt zugeführt erhalten und auch ihr anatomischer Bau, durch den sich das im Körper mit fremdartigen Bestandteilen beladene Blut auf immer feinere Bahnen verteilt, diese Organe hauptsächlich zum Entstehen metastatischer Herde prädisponirt. Und in der That wurden auch später, nachdem man auf diese Thatsache zu achten begann, die ersten und vorzüglichsten Metastasen nur in obigen beiden Organen gefunden.

Das letzte beweisführende Moment war freilich nur zu erhalten durch das Auffinden von Geschwulstelementen in den Venen und durch den gleichzeitigen Nachweis der fort-

geschleppten Emboli in den Gefässverästlungen inmitten der Tochterknoten. Natürlich war dieser Nachweis von vornherein nicht in allen Fällen zu erwarten. Oft genug waren jedenfalls die Emboli in den aus ihnen hervorgegangenen Herden so aufgegangen, dass man sie als solche nicht mehr erkennen konnte.

Gleichwohl war man berechtigt, selbst in Fällen, wo sich ein Glied der Beweisführung der direkten Beobachtung entzog, mit hoher Wahrscheinlichkeit den Satz aufzustellen, dass abgesehen von der jedenfalls unbedeutenden Verbreitung durch das Lymphgefässsystem und der per continuitatem die Verschleppung der Geschwulstteilchen durch den venösen Teil des Körperkreislaufes als Ursache der metastatischen Knoten anzunehmen sei; die jenseits des Pfortader- und Lungenkreislaufes gelegenen Metastasen waren unschwer zu erklären dadurch, dass entweder ein Hineinwuchern des metastatischen Tumors in die Lungenvenen stattfand, von wo aus neue Partikel losgerissen und mit fortgeführt wurden, also durch die sogenannte secundäre Embolie, oder dadurch, dass einzelne kleine Teilchen den Lungenkreislauf doch passirten oder auch durch ein offenes Foramen ovale umgingen und so erst im Verlauf der peripheren Körperarterien sich festsetzten.

Endlich war noch ein sehr wichtiger Punkt zu erklären, nämlich die Art und Weise, in welcher verschleppte Geschwulstemboli zur Entstehung der metastatischen Herde Anlass geben.

Virchow gestand denselben in den wenigen Fällen, in denen er die direkte Verschleppung zugab, und die er als

Ausnahmen erklärte, nur eine metabolische Einwirkung auf das Gewebe zu, in das sie eingeführt sind, so dass ausschliesslich aus diesem Nachbargewebe, welches zur homologen Proliferation angeregt werde, der metastatische Herd hervorginge.

Aber diese Ansicht hatte schon a priori vieles gegen sich, so z. B. die Uebertragung spezifischer Eigenschaften und Eigenthümlichkeiten der primären Geschwulst auf die Metastasen, der Tendenz zur Verknöcherung, und Pigmentirung, Eigenschaften, von denen es doch mehr als zweifelhaft ist, ob sie Zellen, die doch schon einen ausgebildeten Charakter haben und einer ganz anderen Gattung angehören, einfach durch eine Art von Berührung mitgeteilt werden können. Es war im Gegenteil anzunehmen, dass die eingeführten Zellen, deren vitale Eigenschaften erhalten waren, selbstständig weiter wucherten und so zu den metastatischen Herden Anlass gaben.

Der ganze Vorgang war also nach Entscheidung all' dieser Fragen etwa so in Kürze aufzufassen: Die eingeschleppten Emboli bleiben in einer Verzweigung des sich auflösenden Gefässes stecken; von der Gefässwand senken sich die Vasa vasorum in den Embolus ein, vaskularisiren ihn und er ist nur im Stande, ein selbstständiges Leben zu führen und seine verderbenbringende Thätigkeit zu beginnen. Die peripher von der embolisirten Stelle gelegenen Partien erleiden das Schicksal eines hämorrhagischen Infarktes mit all' seinen Modifikationen und Wandlungen.

An direkten Nachweisen für die soeben dargestellten Anschauungen fehlte es nun nicht und es wurde denn auch für die Hauptgruppen der malignen Geschwülste die Entstehung der Metastasen aus Geschwulstembolis nachgewiesen so z. B. in dem berühmt gewordenen Weberschen Fall von Enchondrom des Beckens mit Perforation des Beckenbodens und embolischen Knorpelmetastasen in Lunge und Leber (Virchow Archiv XXXV pag. 50 sq, sq.). Ebenso findet man bei Förster (Virchow XIII. pag. 106) einen Fall von Enchondrom mit Lungenmatastasen. *Birch-Hirschfeld* (Archiv der Heilkunde X. pag. 6) erwähnt einen Fall von Carcinoma testis mit embolischen Krebsknoten der Lunge, ebenso *Laveran* einen solchen von Markschwamm der Cervicaldrüsen, *Acker* einen solchen von Carcinoma colli, beide mit metastatischen Tochterknoten in der Lunge.

Was endlich die Sarkome betrifft, deren Lungenmetastasen hauptsächlich in der vorliegenden Abhandlung besprochen werden sollen, so finden wir auffallender Weise verhältnissmässig wenig Fälle von metastatischen Knoten in der Lunge bei Durchsicht der Literatur angegeben, obwohl man das doch gerade von den Sarkomzellen, die doch als junge, manchmal noch wenig ausgebildete Elemente grosse Fähigkeit zu aktiver Wucherung und Wanderung besitzen, am häufigsten vermuten sollte. Und auch von diesen wenigen Fällen sind es wieder nur einzelne, in denen das makroskopische und mikroskopische Ergebnis derart ist, dass es gestattet, den Fall mit Sicherheit zu beurteilen. Es sei mir gestattet, diese Fälle und ihr Sektionsergebnis anzuführen und im Hinblick auf die

im Vorhergehenden angeführte Lehre von der Entwicklung der Metastasen zu beleuchten. Endlich sei es mir gestattet, dem einen von mir selbst beobachteten Fall anzureihen.

Den ersten derartigen Fall finden wir verzeichnet in *Virchows* Archiv, (Band XXXV, pag. 525 sq. sq). Es handelte sich um einen von *Lücke* beschriebenen Fall von Lymphosarkom der Achseldrüsen mit metastatischen Knötchen in der Lunge, der von *Lücke* hauptsächlich wegen besonderer Eigentümlichkeiten des primären Tumors angeführt wird, weil nämlich derselbe nach kurzer Zeit in medulläres Sarkom überging. Die Patientin starb nach halbjährigem Siechtum. Die Sektion ergab beide Lungen durchsetzt von zahlreichen Knötchen verschiedener Grösse. Im rechten Herzohr, Atrium und Ventrikel fanden sich adhärente Geschwulstmassen, die sich von hier aus bis in die obere Hohlvene verfolgen liessen und sich bis in die Vena subclavia sinistra erstreckten. Hier endlich war deutlich nachzuweisen, dass die Wand der Subclavia an mehreren Stellen von den Geschwulstmassen durchbohrt war und dass dieselben frei in das Lumen hereinragten. Bei den oben erwähnten Lungenknötchen musste ja erklärlicherweise der Nachweis von Embolis schwer erscheinen, denn je grösser der secundäre Tumor wird, desto mehr verschwindet der Embolus in demselben. Es scheint aber *Lücke* gelungen zu sein, diesen Nachweis zu liefern, denn er sagt von den kleinsten, stecknadelkopfgrossen Knötchen in Ästchen von Lungenarterien, dass sie hier wie in einer Art Hülle steckten, aus der sie sich leicht und vollständig auslösen liessen.

Mikroskopisch zeigten auch diese kleinsten Knötchen genau die Struktur der primären Geschwulst.

Wir haben in diesem Falle ganz klar ein Bild der Verschleppung vor uns: das Hereinwuchern und Fortsetzen des Tumors in die Venenwand und der Nachweis kleiner gleichartiger Geschwulstteilchen in den kleinsten Lungenästchen.

Interessant ist in diesem Falle noch das Vorkommen von freien Spindelzellen im Blute, die von dem primären Tumor stammten und vielleicht wegen ihrer Kleinheit die Lungenkapillaren passieren konnten, während die grösseren Partikel stecken blieben. Der direkte Nachweis des Hereinwucherns der verschleppten Zellen gelang allerdings in diesem Falle nicht, dürfte aber vielleicht aus dem folgenden zu ersehen sein.

Es handelte sich in diesem von *Andrée* (Virchow LXI, pag. 383, sq. sq.) beschriebenen Fall um einen 20 jährigen Patienten, der nach 4 monatlichem Siechtum starb. Die Sektion ergab Sarkom des Darm- und Kreuzbeines, der Glutaeen der Blase, sarcomatöse Thrombose der Beckenvenen, metastatische Knoten in beiden Lungen mit embolischen Infarkten. Auch in diesem Falle konnte ein ganz klares zusammenhängendes Bild der Verschleppungsweise gewonnen werden. In der Iliaca dextra befand sich gleich unterhalb der Bifurcationsstelle ein adhärenter, wandständiger Thrombus, der aus derselben markig weissen Masse bestand, die den Hauptbestandteil des Tumors bildete, und die Beckenvenen

teilweise einschloss. Dieser Thrombus war durch die Hypogastrica bis in die Vena obturatoria glutaea und haemorhoidalis zu verfolgen. Die Wandungen dieser Venen zeigten sich selbst an Stellen, wo sie nach aussen hin an die Beckengeschwulstmassen und nach innen an den Thrombus angrenzend keinerlei makroskopische Veränderungen boten, mikroskopisch dicht mit runden Sarkomzellen durchsetzt, die denen des Beckentumors völlig glichen; in der Media waren sie spärlicher und suchten sich der Beschreibung nach gleichsam zwischen den einzelnen Fibrillen durchzudrängen. Nach innen an Stelle der Intima fand sich eine aus Spindel- und Sarkomzellen bestehende Masse, und auch im Thrombus selbst zeigten sich Züge von Spindelzellen, die jedenfalls auch von der Intima abstammten.

Ebenso klar wie dies Bild an der Durchbruchstelle zeigte sich auch das der Lungenknötchen.

Schon makroskopisch gelang es, die mit markigen Embolis gefüllten Arterien in die grösseren und kleineren Knötchen zu verfolgen.

Mikroskopisch zeigten sich ganz innen dichtgedrängte Sarkomzellen, mit dazwischen gelagerten Körnchen von Blutfarbstoff. Dann folgte eine nicht kontinuirliche, teilweis mehrfache Lage von Spindelzellen, dann ein Raum in dem Spindelzellen und runde Sarkomzellen gemischt waren. Hier zeigten sich noch gleichfalls von der teilweis zerstörten Media herrührend, die elastischen Lamellen, mit grossen Ausbuchtungen versehen, in denen Haufen von Sarkomzellen

lagen. Als letzter Rest der untergegangenen Muskularis zeigten sich hier in Reihen angeordnete Fetttröpfchen.

Die Adventitia endlich verlor sich in verschiedene Lagen zerspalten in die umliegende Zellmasse. In den äusseren Schichten dieser Knötchen nahmen die Zellen an Grösse zu, zeigten vermehrtes Protoplasma und mehrere Kerne, kurz lebhafte Karyokinese, ein Beweis dafür, dass die Tumormassen, nachdem sie die Arterienwand gesprengt hatten, lebhaft weiter wucherten, Die Grenze gegen das Lungengewebe zeigte sich immer scharf markirt durch annähernd conzentrisch verlaufende und strotzend mit Blutkörperchen gefüllte Kapillaren.

So boten diese Knötchen ein sehr schönes Bild der Art und Weise, wie aus den Embolis von vielleicht kaum makroskopisch wahrnehmbarer Grösse ein thalergrosser Knoten wird. Vor Allem sind in der ganzen Beschreibung, wie sie *Andrée* gibt, nirgends Anzeigen, die etwa darauf hindeuten, dass durch blossen Reiz des Embolus die Zellen des Lungengewebes veranlasst würden, sich in Sarkomzellen umzubilden; im Gegenteil es findet sich deutlich angegeben, dass dieselben überall regressive Veränderungen, fettige Degeneration, Verlust der Querstreifung, Auffaserung, Verschwinden des Kernes zeigen.

Einen weiteren Fall finden wir von *Acker* (Ziemssen, Archiv XI) angegeben. Es handelte sich hier, wie er gelegentlich eines Berichtes über Schilddrüsensarkome mitteilt, um eine 55jährige Patientin, die nach einvierteljähriger Krankheit in der Klinik zu Erlangen verstarb. Die Sektion

ergab Spindelzellensarkom der Glandula thyreoidea. Die Vena thyreoidea superior und ebenso die Vena thyeroidea inferior zeigten sich von ihrem Austritt aus der Schilddrüse an enorm geschwollen, und grösstenteils mit langen, knotigen wie traubigen Strängen ausgefüllt, die vielfach zu mehreren nebeneinander lagen, zum Teil mit der Wandung verwachsen, zum Teil ohne Verwachsung, oft auch von Cruor umhüllt. Aus der Vena thyreoidea inferior ragten diese Stränge in die Vena anonyma sinistra herein, aus der Vena thyreoidea superior dextra mündeten sie in gleicher Weise in die Vena jugularis dextra. In der letzten setzten sich die Geschwulstmassen fort, um in dünne traubige Stränge auszulaufen, die in die Vena cava herabhingen. Diese Stränge zeigten in ihrem ganzen Verlauf exquisit die Structur des Haupttumors, des Spindelzellensarkoms.

In beiden Lungen fanden sich in allen Abschnitten blassgraue Knötchen von allen Grössen mit rot und grau gefleckter Schnittfläche. Im Herzen fanden sich nirgends Geschwulstmassen, dagegen lagen in zahlreichen Lungenarterien ganz gleiche traubige Stränge frei im Lumen. Einige derselben hafteten an einzelnen Stellen mit dünnen aber festen Fäden an der Arterienwand an. Diese Stränge fanden sich hauptsächlich in der Richtung gegen die Sarkomknoten der Lunge. Diese Knötchen endlich zeigten, wie auch die Lungenknötchen selbst, Struktur eines Spindelzellensarkomes, die Knötchen mit zahlreichen interponirten Fettkörperchen.

Auch dieser Fall reiht sich den bis jetzt aufgezählten ebenbürtig an. Auch hier haben wir die Tendenz der ver-

schleppten Geschwulstteilchen, in die Umgebung vorzudringen und sie zum Schwund zu bringen. Die Quellen, aus denen die Lungenemboli stammten, sind hier ebenfalls leicht nachzuweisen. Einmal gelangten die Geschwulstmassen nämlich nach Durchbrechung der Venenwand in die Vena thyreoidea superior, wo ihre traubenartige Form wie geschaffen war, an den anfangs noch kräftigen Blutstrom Partikel abzugeben, die in der Lunge eine Ablagerungsstätte fanden. Dass dies sich auch wirklich so verhielt, beweist die mikroskopische Identität der in der Schilddrüse und den Lungen gefundenen Geschwulstpartikel.

Die zweite Quelle bildete offenbar die mit Geschwulstmassen erfüllte Vena thyreoidea inferior, die in die Vena anonyma sin. mündet und genau analoge Verhältnisse zeigt. Der Zusammenhang der in der Lungenarterie liegenden Emboli mit der Gefässwand durch feine Fäden lässt auf Vaskularisation schliessen und der Umstand, dass die embolischen Stränge sich besonders häufig in der Richtung nach den Sarkomknoten im Lungengewebe hin fanden, bestärkt hinlänglich die Ansicht, dass aus ihnen heraus sich die secundären Knoten entwickelten.

Endlich möchte ich mir noch erlauben, aus der Litteratur einen letzten sehr charakteristischen Fall anzuführen, der in besonders schöner Weise die Art und Weise der Sarkommetastasen zusammenfasst.

Es handelt sich, wie *Acker* (*Virchow* CXX pag. 68) anführt, um ein Struma gelatinosa dextra bei einem 50 jährigen

Mann. Nach Exstirpation desselben bildete sich in der Tiefe der Narbe ein — wie die spätere Untersuchung zeigte — Spindelzellensarkom aus, infolge dessen der Kranke 76 Tage nach der Operation an zunehmender Schwäche verschied.

Die Sektion ergab die von dem Tumor ausgehenden Venen mit ziemlich derben knotigen und eine glatte Oberfläche aufweisenden Strängen gefüllt, welche bis in die Anonyma zu verfolgen waren, und sich auch in den Lungenarterien vorfanden. Das Foramen ovale fand sich offen und in die Sehnenfäden der Mitralklappe verschlungen entdeckte man ebensolche knotige glatte Stränge, wie sie auch im linken Lungenhilus in die Lungenvenen hineinragend gefunden wurden.

Beide Lungen fanden sich durchsetzt von stecknadelkopf- bis apfelgrossen Knötchen von derber Konsistenz und glatter graurötlicher Schnittfläche. In allen übrigen Organen fanden sich ebensolche Metastasen und embolische Infarkte. Sämmtliche Knötchen zeigten gleiche mikroskopische Beschaffenheit — Spindelzellen - Sarkomstruktur — wie der primäre Tumor.

Auch in diesem Falle gelang es den mikroskopischen Nachweis zu liefern, dass frei in den Lungenarterien befindliche Geschwulstmassen die Ursache der secundären Tumoren waren.

Es fand sich nämlich unter anderen mikroskopischen Schnitten auch eine Vene, deren Wand durch von aussen andrängende Geschwulstmassen säbelscheidenförmig comprimirt war. Das Centrum des andrängenden Knotens zeigte sich

aus dichtgedrängten Spindelzellen mit einzelnen dazwischen gelagerten Leucocyten bestehend. Die Spindelzellen durchkreuzten sich nach allen Richtungen und liessen zwischen sich ein kleines Kanalsystem frei, welches mit roten Blutkörperchen und vereinzelten Leucocyten gefüllt erschien. Scharf gegen diesen circumscripten Knoten zeichnete sich nach aussen ab eine Ringsschicht von dichtgedrängten Spindelzellen mit schön gefärbten Kernen, die mit dem centralen Knoten durchaus in keinem Zusammenhang zu stehen schien. Nur an einer Stelle, wo die Anhäufung der peripheren Spindelzellen besonders stark erschien, ging sie direkt ohne wahrnehmbare Grenze in die äussere Spindelzellenlage des centralen Knotens über.

Dies Verhalten legte die Vermutung nahe, es möchte sich um einen arteriellen Embolus handeln, und in der That fand sich in einem ebenfalls mit Spinzelzellen vollgepropften Nebenast die Gefässwand noch deutlich erkennbar und konnte als Arterienwand erkannt werden.

Nun lag der ganze Vorgang klar zu Tage. Es lag hier ein durch den Blutstrom in eine Lungenarterie eingekeilter Embolus vor, der, wie ja die übereinstimmende Struktur bewies, von dem Halstumor stammen musste. Die peripheren Stellen wucherten in die Arterienwand durch, welche ganz von spindelförmigen Sarkomzellen durchwuchert wurde. Als Ausdruck dieses Weiterwucherns fanden sich in denselben zahlreiche Mitosen vor. Die Arterienwandung umgab nun, ringförmig in ihrer Struktur zerstört und durch Sarkomgewebe ersetzt, den nekrotischen Knoten mit demselben nur

an der Durchwucherungsstelle in Zusammenhang stehend. Dieser letztere Knoten wurde gleichfalls verändert, es wurden Teile von ihm resorbiert und das Blut bahnte sich durch die so entstandenen Lücken einen Weg. Auf diese Weise wurde das oben erwähnte Kanalsystem erklärt.

Es wurde also auch in diesem Falle der mikroskopische exacte Nachweis geliefert, dass aus einem Geschwulstembolus ein metastatischer Geschwulstknoten entstand. Besonderes Interesse verlangt noch die Thatsache, dass sich im Arterienkreislauf, nämlich im linken Herzen, vollständig freie Geschwulststränge vorfanden, die jedenfalls entweder von dem primären Tumor durch das offene Foramen ovale oder auf dem Wege der secundären Embolie vermittels durchwucherter Lungenarterien dorthin gelangt waren.

Als letztes endlich erlaube ich mir einen von mir selbst beobachteten Fall zu schildern. Es handelte sich um einen 30jährigen Mann, der bis vor Kurzem noch ganz gesund gewesen war. Mitte Januar 1894 begann er plötzlich viel von Tenesmen, Obstipation und Harnverhaltung geplagt zu werden. Nachdem sich sein Befinden immer mehr verschlimmerte, wurde er in die chirurgische Klinik zu Würzburg gebracht, wo ein Osteosarkoma ossis sacri diagnostizirt wurde. Nachdem sich das üble Befinden immer mehr steigerte, wurde er in der letzten Woche des April operirt; am 3. Mai starb er an einer dazu getretenen Pleuritis. Die am 5. Mai vorgenommene Obduction bestätigte die Richtigkeit der Diagnose und ergab ein Rundzellensarkom des Kreuzbeines, das bereits

die Beckeneingeweide in Mitleidenschaft gezogen hatte. Abgesehen von den Lungen fanden sich nirgends Metastasen, obwohl sämmtliche Organe auf die Anwesenheit von embolischen Knötchen genau untersucht wurden. Die Vena cava fand sich vollständig frei von Gerinnseln und Geschwulstmassen, die kleinen Beckenvenen wurden leider nicht genau untersucht. Im Herzen fanden sich ebenfalls keine Thromben vor, das Foramen ovale war geschlossen, der linke Ventrikel hypertrophisch.

Bei der Herausnahme der Lungen zeigte sich die rechte Pleurahöhle gefüllt mit einem serös hämorrhagischen Exudat, der Pleuraüberzug der rechten Lunge war von leicht abziehbaren gelblich-weiss fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Der untere Teil der rechten Lunge war mit dem Zwerchfell verwachsen. Dieses war durchsetzt von grösseren und kleineren rundlichen Knoten, die auf dem Durchschnitt eine weisslichgraue bis rötliche Farbe aufwiesen und teilweise breiig zerfallen waren. Unter der Pleura costalis und pulmonalis beider Lungen liessen sich zahlreiche ebenso beschaffene Knötchen erkennen, die häufig zerfallen waren und über denen der Pleuraüberzug blutig verfärbt erschien, so dass an diesen Stellen Blutungen in die Pleurahöhle erfolgt sein mochten. Die Durchschnitte beider Lungen ergaben, dass dieselben über und über durchsetzt waren von den in Rede stehenden Knötchen, die von Stecknadelkopfgrösse bis zu wallnussgrossem Umfang in allen Stadien des Zerfalles angetroffen wurden. Die Bronchen zeigten sich vollständig frei, auch die grösseren

Lungengefässe enthielten keine Gerinnsel. Ebenso waren auch die Lymphdrüsen wenig oder gar nicht geschwollen.

Es wurden nun aus dem Lungengewebe Würfel ausgeschnitten, die bald einen Bronchus, bald ein Gefäss mit dem umgebenden Lungengewebe enthielten. Dieselben wurden in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, Methylenblau und Lithiopikrokarmin gefärbt. Die schönsten Bilder ergab die Hämatoxylinfärbung.

Bei genauer mikroskopischer Untersuchung ergab sich folgendes Resultat: Die ganze Lunge trägt ausgesprochene Zeichen eines desquamativen Katarrhs. Manche Alveolen zeigten sich geradezu ausgestopft mit massenhaft abgestossenen Epithelien und Leucocyten. Besonders häufig zeigt sich dieses Verhalten in der Umgebung der grösseren Geschwulstknoten. Geschwulstemboli fanden sich nur in den Lymphgängen und Lungenarterien. Für die Lungenvenen war es mir trotz genauster Untersuchung nicht möglich gewesen den Nachweis zu erbringen, dass sich in ihnen bereits Geschwulstmassen etwa nach Durchwucherung von den Lungenknötchen her durch die Venenwand befunden hätten.

Wo sich die Geschwulstmassen in den peribronchialen Lymphräumen finden, geben sie aufs schönste die eigentümlich zackige unregelmässige Form derselben wieder, das Lumen derselben vollständig ausfüllend. An den Stellen, wo das Fortwachsen der Geschwulstmassen in den Lungenkapillaren beobachtet werden konnte, erschienen dieselben zu eigentümlichen gewundenen, mehrfach nach verschiedenen Seiten aus-

gebuchteten, rankenartigen Gebilden umgewandelt. Diese Ausbuchtungen, welche in das Lumen der Alveolen vorsprangen, verengten allmählich bei weiter fortgeschrittenem Wachstum dasselbe immer weiter, so dass das Bild der Lungenstruktur allmählich verwischt wurde.

An den grösseren Knoten endlich, die offenbar durch Zusammenfliessen von vielen kleinen entstanden sind, lassen sich Einzelheiten nicht mehr erkennen. Es finden sich nur noch hie und da in ihrem Innern nach allen Seiten hinlaufende helle, schlitzförmige Streifen, in denen man selbst mit starker Vergrösserung kaum Details mehr nachweisen kann; in denselben finden sich nur noch einige Produkte atrophischen Zerfalls, kleine Fetttröpfchen und vereinzelte Spindelzellen. Dieselben sind also nicht als verödete Kapillaren, sondern als die Reste der gegeneinander gedrängten Alveolarlumina zu deuten. Die grösseren Knoten zeichnen sich gegen das umgebende Gewebe fast immer scharf ab und sind von ihm getrennt durch konzentrisch verlaufende Kapillaren, die teilweise strotzend mit Blut gefüllt erscheinen. Die peripher mehr vereinzelt liegenden Sarkomzellen sind von den Leucocyten durch ihr viel lebhafteres Tinktionsvermögen und durch bedeutend grössere Kerne aufs genaueste unterschieden. Ebenso ist die im Lumen der Alveole liegende, abgestossene Epithelzelle mit der ungefähr gleich grossen Sarkomzelle nicht zu verwechseln.

Die Arterien finden sich häufig an den Stellen, wo ihr Lumen von Geschwulstmassen frei ist, ektatisch erweitert.

Die Bronchen zeigen sich, wie gesagt, vollständig frei; es hatte also noch kein Hineinwuchern in dieselben stattgefunden. An vielen Stellen der grossen Knoten finden sich kleine Pigmentanhäufungen, welche sich in vielen Fällen als die einzigen Ueberbleibsel des untergegangenen Lungengewebes erkennen liessen. Besonderes Augenmerk richtete ich auf die teilweise von Sarkomzellen umgebenen Knorpel, um zu sehen, ob dieselben durch die Geschwulstzellen vielleicht Veränderungen erlitten hätten.

Es gelang mir aber nicht, dies selbst an den Stellen nachzuweisen, wo die Sarkomzellen hart an den Knorpel angrenzten. Auch das Perichondrium zeigte sich intakt und nicht im geringsten von der Geschwulst arrodirt.

Sehr interessant ist das Bild, das ein in einer grösseren Arterie befindlicher wandständiger Thrombus bietet. An seiner äusseren, dem Blutstrom zugekehrten Seite besteht er aus Cruormassen, in denen sich deutlich ein geschichteter Bau nachweisen lässt. In der Mitte derselben befand 'sich ein vollständig nach allen Seiten abgegrenzter, runder embolischer Geschwulstknoten. Die Mitte desselben hatte sich bedeutend schlechter gefärbt als die peripheren Schichten, wo man mit starker Vergrösserung Zeichen des lebhaftesten Wachstums, Zellen mit doppelten Kernen und vermehrtem Protoplasma erkennen konnte, ein Beweis dafür, dass der ursprünglich aus einem ganz kleinen Geschwulstpartikelchen hervorgegangenen Embolus üppig weiter wucherte und schon eine bedeutende Grösse erlangt hatte, während sein Zentrum bereits Neigung zu Zerfall und zur Nekrose zeigte.

Es gelang mir nicht sofort, die Stelle zu finden, wo der Embolus mit der Gefässwand zusammenhing, erst nach Anfertigung von Serienschnitten zeigte sich, wie der Embolus an die Gefässwand heranwuchs mit seinen Zellen, die Intima und Media durchdrang und schliesslich das umgebende Bindegewebe durchsetzte.

Wir sehen, um Alles noch einmal zusammenzufassen, hiemit ein klares Bild des typischen Verlaufes einer Embolie vor uns. Der primäre Tumor ist in die umgebenden Venen hereingewuchert, der Blutstrom hat hier Geschwulstbröckelchen losgerissen und fortgeführt, bis sie sich in der Lunge irgendwo festsetzten.

Wir haben ferner in unserem Falle die verschiedenen Arten der Verbreitung in der Lunge selbst; wir haben das Fortwachsen der Geschwulstmassen in den Kapillaren und die Ausdehnung derselben durch embolische Massen, wir haben ferner das Festhaften von Embolusmassen in Lungenarterien und das direkte Durchwuchern von Sarkomzellen durch die Gefässwand und ihre Umgebung, wir haben endlich das Weitergreifen der Emboli von den Gefässen aus in die Lymphgefässe.

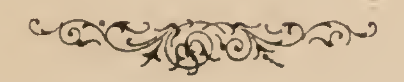
Das Verhalten der Knoten und die Art und Weise ihres Weitereindringens in die Umgebung lässt nirgends darauf schliessen, dass etwa die benachbarten Zellen blos durch den Reiz der Geschwulstzellen zur homologen Proliferation angeregt würden.

Im Gegenteil, wir finden überall in den peripheren Schichten der Geschwulstknoten die Zeichen des selbsständigen

Weiterwucherns der Geschwulst, zahlreiche Mitosen, während das von der Embolie befallene Gewebe meist durch Druckatrophie unter dem Einfluss der nachdrängenden Geschwulstmasse zu Grunde geht. Nicht unwesentlich dürfte auch der Umstand sein, dass die Knorpelzellen überall trotz der andrängenden Tumormassen intakt gefunden wurden.

Was endlich die brennende Streitfrage der Jetztzeit betrifft, nämlich die Jagd nach einem zu entdeckenden Krebsbacillus oder Parasiten, wie ihn *Köster* und *Scheuerlen* entdeckt zu haben glaubten, so dürfte wohl gegen die präsumptive Annahme eines solchen die Thatsache sprechen, dass sich nirgends neben den üppig wuchernden Geschwulstmassen Zeichen seiner Anwesenheit, nämlich Reaktionen des gesunden Gewebes auf seine Wirksamkeit und auf seine Stoffwechselprodukte — Entzündung und Infiltration — fanden, wie sie bis jetzt immer bei Anwesenheit von Mikroorganismen gefunden wurden.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrat Professor Dr. *von Rindfleisch*, für die gütige Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. *Borst* für die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben ganz ergebenst meinen Dank auszusprechen.



Litteratur.

Virchow, Archiv Band 13. 31, 65, 68, 101, 115, 120.

Ziemssen, Archiv Band 11.

Deutsche medizinische Wochenschrift, Jahrgang 1890 u. 1891.

Münchner medizinische Wochenschrift, Jahrgang 1889.

Guttmann, Archiv für prakt. Aerzte, Jahrgang 1890 u. 1891.

Virchow, Geschwülste II.

Archiv der Heilkunde Band X.

